

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki  
Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki  
Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 150 mg atazanavíri (sem súlfat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 79,43 mg af laktósa einhýdrati.

### Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 200 mg atazanavíri (sem súlfat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 105,91 mg af laktósa einhýdrati.

### Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 300 mg atazanavíri (sem súlfat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 158,86 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

### Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki, stærð 1. Botn hylkisins er hvítur eða nánast hvítur að lit, lok hylkisins er brún-appelsínugult að lit. Lok hylkisins er merkt með „A150“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

### Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki, stærð 0. Botn og lok hylkisins eru brún-appelsínugul að lit. Lok hylkisins er merkt „A200“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

### Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki, stærð 00. Botn hylkisins er hvítur eða nánast hvítur að lit, lok hylkisins er dökkbrúnt að lit. Lok hylkisins er merkt með „A300“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Atazanavir Krka hylki, gefin samhliða rítónavír í litlum skömmtum í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, eru ætluð til meðferðar á fullorðnum og börnum, 6 ára og eldri, með HIV-1 sýkingu (sjá kafla 4.2).

Byggt á fáanlegum niðurstöðum veirurannsókna og klínískra rannsókna hjá fullorðnum er ekki búist við veirueyðandi áhrifum hjá sjúklingum með stofna sem eru ónæmir fyrir mörgum próteasahemlum ( $\geq 4$  PI stökkbreytingar).

Val á Atazanavir Krka hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum á að byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í meðferð á HIV sýkingu skal hefja meðferðina.

### Skammtar

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur Atazanavir Krka hylkja er 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag með mat. Rítónavír er notað sem örvun (booster) fyrir lyfjahvörf atazanavírs (sjá kafla 4.5 og 5.1). (Sjá einnig kafla 4.4 „Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði“).

#### *Börn (6 ára til yngri en 18 ára og sem vega að minnsta kosti 15 kg)*

Skammtur atazanavir hylkja fyrir börn er ákvarðaður út frá líkamsþyngd eins og fram kemur í töflu 1 og á ekki að vera stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna. Atazanavir Krka hylki verður að taka ásamt rítónavíri og þau á að taka með mat.

**Tafla 1: Skammtar Atazanavir Krka hylkja með rítónavíri fyrir börn (6 ára til yngri en 18 ára og sem vega að minnsta kosti 15 kg)**

Líkamsþyngd (kg)	Atazanavir Krka skammtur einu sinni á dag	rítónavír skammtur einu sinni á dag <sup>a</sup>
15 til minna en 35	200 mg	100 mg
að minnsta kosti 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Rítónavír hylki, töflur eða mixtúra.

#### *Börn (að minnsta kosti 3 mánaða gömul og sem vega að minnsta kosti 5 kg):*

Önnur lyfjaform þessa lyfs geta verið fáanleg fyrir börn sem eru að minnsta kosti 3 mánaða gömul og sem vega að minnsta kosti 5 kg (sjá viðkomandi Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur lyfjaform). Hvatt er til þess að um leið og sjúklingar geta án undantekninga gleypst hylki skipti þeir frá öðrum lyfjaformum yfir í hylki.

Þegar skipt er á milli lyfjaforma gæti þurft að breyta skammti. Sjá leiðbeiningar í skammtatöflu fyrir tiltekin lyfjaform (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur lyfjaform).

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Ekki er mælt með Atazanavir Krka ásamt rítónavíri hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarástarfsemi*

Atazanavír með rítónavíri hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Atazanavir Krka með rítónavíri á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi. Sjúklingar með í meðallagi alvarlega skerta/alvarlega skerta lifrarástarfsemi eiga ekki að nota Atazanavir Krka ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Ef notkun rítónavírs er hætt eftir ráðlagða upphafsmeðferð sem er örvuð með rítónavíri (sjá kafla 4.4) má halda áfram Atazanavir Krka meðferð án örvunar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi með 400 mg skammti og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi en minnka skal skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið með mat (sjá kafla 5.2). Atazanavir Krka meðferð án örvunar má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

#### *Meðganga og eftir fæðingu:*

Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu:

Ekki er víst að útsetning fyrir atazanavíri sé nægileg eftir Atazanavir Krka 300 mg ásamt rítónavír 100 mg, einkum þegar virkni atazanavírs eða jafnvel allrar meðferðarinnar getur verið skert vegna lyfjaónæmis. Þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi og vegna einstaklingsbundins breytileika á meðgöngu má hugleiða þéttmælingu lyfsins í blóði til að tryggja fullnægjandi útsetningu.

Gert er ráð fyrir að frekari hætta sé á minnkaðri útsetningu fyrir atazanavíri þegar atazanavír er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að draga úr útsetningu þess (t.d. tenófóvír tvísóproxíl eða H<sub>2</sub>-viðtakablokkar).

- Ef þörf er á tenófóvír tvísóproxíl eða H<sub>2</sub>-viðtakablokka þarf hugsanlega að auka skammtinn í Atazanavir Krka 400 mg með rítónavír 100 mg í samræmi við þéttmælingu (sjá kafla 4.6 og 5.2).
- Notkun Atazanavir Krka ásamt rítónavíri á meðgöngu er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá bæði tenófóvír tvísóproxíl og H<sub>2</sub>-viðtakablokka.

(Sjá kafla 4.4 „Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði“).

#### *Eftir fæðingu:*

Í kjölfar hugsanlegrar minnkunar á útsetningu fyrir atazanavíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu, getur útsetning fyrir atazanavíri aukist tvo fyrstu mánuði eftir fæðingu (sjá kafla 5.2). Því þarf að fylgjast náið með sjúklingum eftir fæðingu með tilliti til aukaverkana.

- Á þessu tímabili eru sömu skammtar ráðlagðir handa sjúklingum eftir fæðingu og öðrum sjúklingum, þar með talið þeim sem fá samhliða lyf sem vitað er að hafa áhrif á útsetningu fyrir atazanavíri (sjá kafla 4.5).

#### *Börn (yngri en 3 mánaða gömul)*

Atazanavir Krka er ekki ætlað börnum yngri en 3 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi, sérstaklega er höfð í huga hugsanleg hætta á gulufárstaugakvilla (kernicterus).

#### Lyfjagjöf:

Til inntöku. Hylkin á að gleypa heil.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Atazanavir Krka má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Atazanavir Krka ásamt rítónavíri má ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Samhliða gjöf með simvastatíni eða lóvastatíni (sjá kafla 4.5).

Samsetning með rifampicini (sjá kafla 4.5).

Samsetning með PDE5 hemlinum síldenafíli þegar ábendingin er eingöngu lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4.5). Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi samhliða gjöf síldenafíls þegar það er gefið við rístruflunum.

Samhliða gjöf með lyfjum sem eru hvarfefni P450 ísóensímsins CYP3A4 og eru með þröngt lækningalegt bil (t.d. quetiapín, lurasidon, alfuzosín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíð, kínídín, beprídíl, triázólám, mídazólám til inntöku (gæta skal varúðar þegar mídazólám er gefið sem stungulyf/innrennslislyf, sjá kafla 4.5), lomitapíð og korndrjólaalkalóíða, einkum ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín, metýlrgonóvín) (sjá kafla 4.5).

Gjöf samhliða lyfjum sem innihalda grazoprevir, m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir

skammti (sjá kafla 4.5).

Gjöf samhliða samsetningu með föstum glecaprevir/pibrentasvir skammti (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með vörum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Atazanavír með rítónavíri í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag hefur ekki verið metið klínískt. Stærri skammtar af rítónavíri geta breytt öryggi atazanavírs (áhrif á hjarta, bilirúbínaukning í blóði) og eru því ekki ráðlagðir. Einungis þegar atazanavír með rítónavíri er gefið samhliða efavírenzi er hugsanlegt að auka skammt rítónavírs í 200 mg einu sinni á dag. Í þeim tilvikum skal hafa náðið klínískt eftirlit (sjá kaflann „Milliverkanir við önnur lyf“ hér að neðan).

##### Sjúklingar, sem einnig eru haldnir öðrum sjúkdómum

Skert lifrarstarfsemi: Atazanavír umbrotnar aðallega í lifur og aukin þéttni í plasma kom í ljós hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3). Öryggi og áhrif atazanavírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega truflun á lifrarstarfsemi. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg og hugsanlega lifshættuleg viðbrögð í lifur, sjá einnig Samantekt á eiginleikum þessara lyfja (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, m.a. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni á óeðlilegri lifrarstarfsemi meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast þarf náðið með sjúklingnum samkvæmt viðtekinni venju. Ef lifrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum þarf hugsanlega að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.

Skert nýrnastarfsemi: Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samt sem áður er Atazanavír Krka ekki ráðlagt hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

QT lenging: Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá einkennalausri skammtaháðri lengingu á PR bili. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá sjúklingum með leiðslufluflunir í hjarta (annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof eða flókið greinrof (complexbundle-branch block)) á að nota Atazanavír Krka með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta (sjá kafla 5.1). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Atazanavír Krka er ávísað ásamt lyfjum sem geta hugsanlega aukið QT bil og/eða hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir (hægur hjartsláttur, meðfætt langt QT, truflun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.8 og 5.3)).

Sjúklingar með dreyrasyki: Hjá sjúklingum með dreyrasyki A og B og meðhöndlaðir eru með próteasahemlum hefur verið greint frá aukinni blæðingartilhneigingu, m.a. sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum. Nokkrir sjúklingar fengu storkuþátt VIII til viðbótar. Í meira en helmingi tilvikanna var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða notkun þeirra hafin aftur ef henni hafði verið hætt. Talið er að um orsakatengsl sé að ræða þó verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasyki þurfa því að vera meðvitaðir um að blæðingar geti hugsanlega aukist.

##### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirulyfja-meðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu

líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfíturöskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með atazanavíri (með eða án rítónavírs) að atazanavír valdi minni blóðfítuvandamálum en samanburðarlyf.

#### Bilirúbínaukning í blóði

Tímabundin bilirúbínaukning í blóði (óbundið bilirúbín) tengd bælingu á UDP-glúkúrónósýl transferasa (UGT) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fengu atazanavír (sjá kafla 4.8). Hækkun á lifrartransamínösum sem verður við bilirúbínhækkun hjá sjúklingum þarf að meta vegna annarra orsaka. Hugleiða þarf aðra meðferð en Atazanavir Krka meðferð ef gula eða gul augnhvíta reynist óbærileg fyrir sjúklinginn. Ekki er ráðlegt að minnka skammt atazanavírs vegna þess að læknanleg áhrif geta horfið og þol getur myndast.

Indínavír tengist einnig bilirúbínaukningu í blóði (óbundið bilirúbín) óbeint vegna bælingar á UGT. Samsetningin atazanavírs og indínavírs hefur ekki verið rannsökuð og ekki er ráðlagt að gefa þessi lyf samtímis (sjá kafla 4.5).

#### Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði

Ráðlögð staðalmeðferð er Atazanavir Krka örvað með rítónavíri, sem tryggir bestu þætti í lyfjahvörfum og bælingu veira.

Ekki er ráðlagt að hætta notkun rítónavírs í örvaðri Atazanavir Krka meðferð en má íhuga hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 400 mg skammt einu sinni á sólarhring með mat við eftirfarandi samsett takmarkandi skilyrði:

- fyrri veirufæðilegur meðferðarrestur ekki til staðar
- veirumagn ekki greinanlegt síðustu 6 mánuði á núverandi meðferð
- veirustofn sem er ekki með HIV veiruónæmi sem tengist stökkbreytingum (resistance associated mutations, RAMs) við núverandi meðferð.

Ekki skal íhuga að gefa Atazanavir Krka án rítónavírs sjúklingum sem fá grunnmeðferð sem inniheldur tenófóvír tvisóproxíl og samhliða öðrum lyfjum sem minnka aðgengi atazanavírs (sjá kafla 4.5 „Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavírmeðferð“) eða ef meðferðarheldni er talið ábótavant.

Ekki skal gefa Atazanavir Krka án rítónavírs á meðgöngu, þar sem talið er að það gæti leitt til of lítillar útsetningar sem skiptir máli fyrir sýkingu móðurinnar og smits í meðgöngu eða fæðingu.

#### Gallsteinar

Greint hefur verið frá gallsteinum hjá sjúklingum sem fá atazanavír (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlagn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Ef einkenni um gallsteina koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

#### Langvinnur nýrnasjúkómur

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri, með eða án rítónavírs. Stór, framskyggn áhorfsrannsókn hefur sýnt fram á tengsl milli aukinnar tíðni langvinnis nýrnasjúkdóms og uppsafnaðrar útsetningar eftir meðferð sem byggir á atazanavíri/rítónavíri hjá HIV sýktum sjúklingum sem voru með eðlilegan áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) í upphafi. Þessi tengsl sáust óháð útsetningu fyrir tenófóvír tvisóproxíli. Viðhalda skal reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga allan meðferðartímann (sjá kafla 4.8).

#### Nýrnasteinakvilli

Greint hefur verið frá nýrnasteinakvilla hjá sjúklingum sem fá atazanavír (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlagn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Í nokkrum tilvikum hefur nýrnasteinakvilli tengst bráðri nýrnabilun eða skertri

nýrnastarfsemi. Ef einkenni nýrnasteinakvilla koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

#### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínisku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretrovírumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtomegalóveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

#### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretrovírumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

#### Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanavíri.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hjá sjúklingum sem fá atazanavír. Sjúklingum á að leiðbeina varðandi einkennin og fylgjast á náið með viðbrögðum í húð. Hætta á notkun Atazanavir Krka ef veruleg útbrot koma fram.

Bestur árangur næst með snemmgreiningu og að hætta notkun þeirra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Ef Stevens-Johnson heilkenni eða lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem tengist notkun Atazanavir Krka koma fram á ekki að hefja notkun Atazanavir Krka á ný.

#### Milliverkanir við önnur lyf

Ekki er ráðlagt að nota Atazanavir Krka samhliða atorvastatíni (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Atazanavir Krka og nevírapíns eða efavírenz er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun Atazanavir Krka og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) er nauðsynleg, þarf að hugleiða aukningu á skammti Atazanavir Krka í 400 mg og rítónavírs í 200 mg ásamt nánu klínísku eftirliti, þegar þau eru gefin í samsettri meðferð með efavírenzi.

Atazanavír umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Ekki er ráðlagt að gefa Atazanavir Krka með lyfjum sem hvata CYP3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

PDE5 hemlar til meðferðar á rístruflunum: gæta skal sérstakrar varúðar þegar PDE5 hemlum er ávísað (síldenafíl, tadalafíl eða vardenafíl) til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem fá Atazanavir Krka. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf Atazanavir Krka og þessara lyfja auki þéttni þeirra verulega og geti valdið aukaverkunum sem tengjast PDE5, t.d. lágum blóðþrýstingi, breytingu á sjón og sístöðu getnaðarlíms (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf vorikónazóls og Atazanavir Krka ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu réttlæti notkun vorikónazóls.

Hjá flestum sjúklingum er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazóli og atazanavíri. Hjá

litlum hluta sjúklinga sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazóli (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Atazanavir Krka/rítónavírs og flútikasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun salmeteróls og Atazanavir Krka getur valdið auknum aukaverkunum á hjarta og æðar sem tengjast salmeteróli. Samhliða gjöf salmeteróls og Atazanavir Krka er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Frásog atazanavírs getur minnkað þegar sýrustig magans eykst, óháð ástæðu.

Ekki er ráðlagt að gefa Atazanavir Krka samtímis prótónpumpuhemlum (sjá kafla 4.5). Ef talið er óhjákvæmilegt að gefa Atazanavir Krka og prótónpumpuhemla samtímis, skal fylgjast náið með klínísku ástandi ef skammtur Atazanavir Krka er aukinn í 400 mg með 100 mg af rítónavíri, skammtar af prótónpumpuhemlum eiga ekki að vera hærri en sem samsvarar 20 mg af ómeprazóli.

Samhliða gjöf Atazanavir Krka og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen önnur en norgestimat eða norethindrón hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana (sjá kafla 4.5).

### Börn

#### *Öryggi*

Einkennalaus lenging á PR bili kom oftast fram hjá börnum en fullorðnum sjúklingum. Greint var frá einkennalausum fyrstu- og annarrar gráðu gáttasleglarofi hjá börnum (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá börnum með leiðslutruflanir í hjarta (gáttasleglarof sem er af annarri gráðu eða meira, eða flókið greinrof (complex bundle-branch block)) á að nota Atazanavir Krka með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta. Ráðlagt er að fylgjast með hjartastarfsemi á grundvelli klínískra upplýsinga (t.d. hægsletti).

#### *Verkun*

Atazanavir/rítónavír verkar ekki á fjölonæma stökkbreytta veirustofna.

### Hjálparefni

#### *Mjólkursykur (laktósi)*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þegar Atazanavir Krka og rítónavír eru gefin samtímis gæti milliverkun umbrotsefna rítónavírs verið yfirgnæfandi því rítónavír er öflugri CYP3A4 hemill en atazanavír. Áður en meðferð með Atazanavir Krka og rítónavíri hefst þarf að athuga Samantekt á eiginleikum rítónavírs.

Atazanavir umbrotnar í lifur fyrir tilstuðlan CYP3A4. Það hamlar CYP3A4. Þess vegna á ekki að nota Atazanavir Krka ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt lækningalegt bil: quetiapín, lurasidon, alfuzosín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíð, kínidín, bepridíl, tríazolam, mídazolam til inntöku, lomítapíð og korndrjölaalkalóíða, einkum ergotamín and díhýdróergotamín (sjá kafla 4.3).

Ekki má gefa atazanavír samhliða lyfjum sem innihalda grazoprevir, m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti vegna aukinnar þéttni grazoprevirs og elbasvirs í plasma og hugsanlega aukinni hættu á ALAT hækkun í tengslum við aukna þéttni grazoprevirs (sjá kafla 4.3). Ekki má gefa atazanavír og glecaprevir/pibrentasvir í föstum skammti samhliða vegna hugsanlega aukinnar hættu á ALAT hækkun vegna verulegrar aukningar á plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (sjá kafla 4.3).

#### *Aðrar milliverkanir*

Milliverkanir milli atazanavírs og annarra lyfja eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan (aukning er



gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“. 90% öryggisbil (CI) er gefið upp innan sviga ef það er fyrir hendi. Rannsóknirnar sem kynntar eru í töflu 2 voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum nema annað komi fram. Mikilvægt er að margar rannsóknir voru gerðar með óörvuðu atazanavíri, en það er ekki ráðlögð meðferð með atazanavíri (sjá kafla 4.4).

Ef það er læknisfræðilega réttmætt að hætta notkun rítónavírs við takmarkandi skilyrði (sjá kafla 4.4), er sérstök athygli vakin á þeim milliverkunum atazanavírs sem geta verið aðrar ef rítónavír er ekki til staðar (sjá upplýsingar hér að neðan í töflu 2).

**Tafla 2: Milliverkanir atazanavírs og annarra lyfja**

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
<b>LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg/ rítónavír 100 mg einu sinni á dag)	Atazanavír AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1.339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1.064% (↑696% ↑1.602%)  Þéttni grazoprevírs jókst stórlega við samhliða gjöf atazanavírs/rítónavírs.	Ekki má gefa atazanavír samhliða elbasvíri/grazoprevíri vegna marktækrar aukningar á þéttni grazoprevírs í plasma ásamt hugsanlega aukinni hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg/ rítónavír 100 mg einu sinni á dag)	Atazanavír AUC ↓7% (↓2% ↑17%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Þéttni elbasvírs jókst þegar það var gefið samhliða atazanavíri/rítónavíri.	
<b>Sófosbúvír 400 mg / velpatasvír 100 mg / voxílaprevír 100 mg stakur skammtur*</b> (atazanavír 300 mg / rítónavír 100 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sófosbúvír C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)  Velpatasvír AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvír C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)  Voxílaprevír AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Voxílaprevír C <sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)  *Mörk þar sem engar lyfjahvarfamilliverkanir eru 70-143%  Áhrif á útsetningu fyrir atazanavíri og rítónavíri hafa ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ Atazanavír ↔ Rítónavír  Verkunarháttur milliverkunar atazanavírs/rítónavírs og sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír er OATP1B, Pgp og CYP3A hömlun.	Gert er ráð fyrir að gjöf atazanavírs samhliða lyfjum sem innihalda voxílaprevír auki þéttni voxílaprevírs. Gjöf atazanavírs samhliða meðferð sem inniheldur voxílaprevír er ekki ráðlögð.

<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg einu sinni á dag</b> (atazanavir 300 mg / ritónavir 100 mg einu sinni á dag*)</p>	<p>Glecaprevir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C<sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C<sub>min</sub> : ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C<sub>min</sub> : ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Greint hefur verið frá áhrifum atazanavirs og ritonavirs á fyrsta skammt glecaprevirs og pibrentasvirs.</p>	<p>Ekki má gefa atazanavir samhliða glecapreviri/pibrentasviri vegna hugsanlega aukinnar hættu á ALAT hækkun vegna verulegrar aukningar á plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (sjá kafla 4.3)</p>
<p><b>ANDRETRÓVEIRULYF</b></p>		
<p><i>Próteasahemlar:</i> Samhliða gjöf atazanavirs/ritonavirs og annarra próteasahemla hefur ekki verið rannsökuð en gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir öðrum próteasahemlum. Því er þannig samhliða gjöf ekki ráðlögð.</p>		
<p><b>Rítónavir 100 mg einu sinni á dag</b> (atazanavir 300 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1.339%)*</p> <p>* Í sameinuðum greiningum var atazanavir 300 mg og ritónavir 100 mg (n=33) borið saman við atazanavir 400 mg án ritonavirs (n=28). Verkunarháttur milliverkana atazanavirs og ritonavirs er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Rítónavir 100 mg einu sinni á dag er notað sem örvunarskammtur fyrir lyfjahvörf atazanavirs.</p>
<p><b>Indínavir</b></p>	<p>Indínavir tengist óbeint bilirúbínaukningu í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT.</p>	<p>Ekki er ráðlagt að gefa atazanavir samtímis indínaviri (sjá kafla 4.4).</p>
<p><i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i></p>		
<p><b>Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag + zídóvúdín 300 mg tvisvar á dag</b> (atazanavir 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk áhrif á þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns komu í ljós.</p>	<p>Byggt á þessum niðurstöðum og þar sem ekki er gert ráð fyrir að ritónavir hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf núkleósíð/núkleótíð bakritahemla, er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir þessum lyfjum við samhliða gjöf þessara lyfja og atazanavirs.</p>
<p><b>Abacavir</b></p>	<p>Ekki er gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir abacaviri þegar abacavir og atazanavir eru gefin samhliða.</p>	

<p><b>Dídanósín töflur (innihalda stuðpúða (buffer)) 200 mg/stavúðin 40 mg, hvort tveggja stakir skammtar</b> (atazanavír 400 mg stakur skammtur)</p>	<p>Atazanavír, samhliða gjöf dDI+d4T (fastandi) Atazanavír AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavír, gefið einni klst. eftir dDI+d4T (fastandi) Atazanavír AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Þétni atazanavírs minnkaði stórlega þegar það var gefið ásamt dídanósini (stuðpúðatöflum) og stavúðini. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH sem tengist sýruhamlandi eiginleikum dídanósín stuðpúðataflna dregur úr leysanleika atazanavírs. Engin marktæk áhrif á þétni dídanósíns og stavúðíns komu í ljós.</p>	<p>Dídanósín á að taka fastandi 2 klst. eftir atazanavír sem er tekið með mat. Þegar stavúðin er gefið samhliða atazanavíri er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir stavúðini.</p>
<p><b>Dídanósín (sýruhjúphylki) 400 mg stakur skammtur</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Dídanósín (með mat) Dídanósín AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dídanósín C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Dídanósín C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Engin marktæk áhrif á þétni atazanavírs komu í ljós þegar það var gefið ásamt dídanósín sýruhjúphylkjum, en lyfjagjöf með mat dregur úr þétni dídanósíns.</p>	
<p><b>Tenófóvír tvísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>300 mg tenófóvír tvísóproxílfúmarat jafngildir 245 mg tenófóvír tvísóproxíl</p> <p>Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Atazanavír AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavír C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavír C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Í sameinuðum greiningum úr nokkrum klínískum rannsóknum, var gerður samanburður á atazanavír/rítónavír 300/100 mg sem var gefið ásamt tenófóvír tvísóproxílfúmarati 300 mg (n=39) og atazanavír/rítónavír 300/100 mg (n=33).</p> <p>Verkun atazanavírs/rítónavírs í samsettri meðferð með tenófóvír tvísóproxílfúmarati á meðferðarreyndum sjúklingum var sýnd í klínískri rannsókn 045 og í klínískri rannsókn 138 á meðferðaróreyndum sjúklingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Verkunarháttur milliverkunar atazanavírs og tenófóvírs tvísóproxílfúmarats er ekki þekktur.</p>	<p>Ráðlagt er að gefa atazanavír 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg og tenófóvír tvísóproxílfúmarat 300 mg (öll lyfin sem stakur skammtur með mat) þegar tenófóvír tvísóproxílfúmarat er gefið samhliða.</p>
<p><b>Tenófóvír tvísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>300 mg tenófóvír tvísóproxílfúmarat jafngildir 245 mg tenófóvír tvísóproxíl.</p>	<p>Tenófóvír tvísóproxílfúmarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenófóvír tvísóproxílfúmarat C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Tenófóvír tvísóproxílfúmarat C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxílfúmarati, m.a. truflun á nýrnastarfsemi.</p>
<p><i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)</i></p>		

<p><b>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat Atazanavír AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavír C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavír C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf efavírenz og atazanavírs (sjá kafla 4.4)</p>
<p><b>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 200 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat Atazanavír AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavír C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavír C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Samanburður á atazanavíri 300 mg/ rítónavíri 100 mg einu sinni á dag, að kvöldi, án efavírenz. Þessi minnkun á C<sub>min</sub> fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana efavírenz/atazanavírs er CYP3A4 virkjun. ** byggt á fyrirbyggjandi (historical) samanburði.</p>	
<p><b>Nevírapín 200 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsókn gerð á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Nevírapín AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevírapín C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevírapín C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavír C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavír C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Samanburður á atazanavíri 300 mg og rítónavíri 100 mg án nevírapíns. Þessi minnkun á C<sub>min</sub> fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkunar nevírapíns/atazanavírs er CYP3A4 virkjun.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf nevírapíns og atazanavírs (sjá kafla 4.4)</p>
<p><i>Samrunahemlar</i></p>		
<p><b>Raltegravír 400 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír/rítónavír)</p>	<p>Raltegravír AUC ↑41% Raltegravír C<sub>max</sub> ↑24% Raltegravír C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Verkunarháttur er UGT1A1 blokkun.</p>	<p>Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum raltegravírs.</p>

<b>SÝKLALYF</b>		
<p><b>Claritrómýcin 500 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Claritrómýcin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritrómýcin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Claritrómýcin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritrómýcin 14-OH claritrómýcin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritrómýcin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritrómýcin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavír AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Þegar skammtar claritrómýcins eru minnkaðir getur það orðið til þess að þéttni 14-OH claritrómýcins verður undir læknanlegum mörkum. Verkunarháttur milliverkunar claritrómýcins/atazanavírs er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Ekki er hægt gefa leiðbeiningar um skammtaminnkun, því skal gæta varúðar þegar atazanavír er gefið samhliða claritrómýcini.</p>
<b>SVEPPALYF</b>		
<p><b>Ketókónazól 200 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs komu í ljós.</p>	<p>Ketókónazól og ítrakónazól skal nota með varúð með atazanavíri/rítónavíri, ekki er mælt með stórum skömmtum af ketókónazóli og ítrakónazóli (&gt;200 mg/sólarhring).</p>
<p><b>Ítrakónazól</b></p>	<p>Ítrakónazól er öflugur hemill líkt og ketókónazól og einnig hvarfefni fyrir CYP3A4.</p>	
	<p>Byggt á niðurstöðum frá öðrum örvuðum próteasahemlum og ketókónazóli, þar sem 3-föld aukning varð á AUC fyrir ketókónazól, er gert ráð fyrir að atazanavír/rítónavír auki þéttni ketókónazóls eða ítrakónazóls.</p>	
<p><b>Vorikónazól 200 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír 300 mg/ rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikónazól C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikónazól C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Rítónavír AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Rítónavír C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Rítónavír C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hjá flestum sjúklingum, sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu, er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazóli og atazanavíri.</p>	<p>Samhliða gjöf vorikónazóls og atazanavírs ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vorikónazóls (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar meðferð með vorikónazól er nauðsynleg þarf að ákvarða arfgerð CYP2C19 hjá sjúklingum ef kostur er.</p> <p>Ef þessi samsetning er óumflýjanleg, eru þessar leiðbeiningar því gefnar miðað við stöðu CYP2C19:</p> <p>- hjá sjúklingum með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu er mælt með nánu klínísku eftirliti með</p>

<p><b>Vorikónazól 50 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír 300 mg/ ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikónazól C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikónazól C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritónavír AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritónavír C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ritónavír C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hjá örfáum sjúklingum sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazól.</p>	<p>tilliti til verkunarbrests vorikónazóls (klínísk einkenni) og atazanavírs (veirufraeðileg svörun).</p> <p>- hjá sjúklingum án virkrar CYP2C19 samsætu er mælt með nánú klínísku eftirliti og að fylgjast með rannsóknaniðurstöðum með tilliti til aukaverkana vorikónazóls.</p> <p>Ef ekki er hægt að ákvarða arfgerð skal fylgjast nákvæmlega með öryggi og verkun.</p>
<p><b>Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg og ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk breyting varð á þéttni atazanavírs og flúkónazóls þegar atazanavír/ritónavír var gefið ásamt flúkónazól.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir flúkónazól og atazanavír.</p>
<p><b>LYF SEM HAFÁ ÁHRIF Á MÝCOBAKTERÍUR</b></p>		
<p><b>Rifabútín 150 mg tvisvar í viku</b> (atazanavír 300 mg og ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Rifabútín AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabútín C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabútín C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl- rifabútín C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl- rifabútín C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Samanborið við rifabútín 150 mg eitt og sér einu sinni á dag. Heildar rifabútín og 25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Í fyrri rannsóknum kom fram að rifabútín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atazanavírs.</p>	<p>Þegar rifabútín er gefið með atazanavíri er ráðlagður skammtur rifabútíns 150 mg þrisvar í viku á ákveðnum dögum (t.d. mánudagur-miðvikudagur-föstudagur). Hafa skal aukið eftirlit með aukaverkunum tengdum rifabútíni, þ.m.t. daufkyrningafæð og æðahjúpsbólgu þar sem búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabútíni. Frekari skammta-minnkun rifabútíns í 150 mg tvisvar í viku á ákveðnum dögum er ráðlögð hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg þrisvar í viku. Hafa skal í huga að ekki er víst að útsetning fyrir rifabútíni verði ákjósanleg eftir 150 mg tvisvar í viku og valdi þannig þoli fyrir rifabútíni og meðferðarbresti. Ekki þarf að breyta skömmtum atazanavírs.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>Rifampicin er öflugur CYP3A4 virkir sem sýnt hefur verið fram á að valdi 72% lækkun á AUC plasmabéttni atazanavírs, sem getur valdið meðferðabresti og þróun ónæmis. Þegar skammtar atazanavírs eða annarra próteasahemla með ritónavíri voru auknir í tilraunum til að vinna bug á minnkaðri útsetningu varð vart við hækkaða tíðni aukaverkana á lifur</p>	<p>Ekki má nota rifampicin samhliða atazanavíri (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>GEDROFSLYF</b></p>		
<p><b>Quetiapín</b></p>	<p>Vegna hömlunar CYP3A4 af völdum atazanavírs er gert ráð fyrir aukinni þéttni quetiapíns.</p>	<p>Ekki má nota quetiapín ásamt atazanavíri þar sem atazanavír getur aukið quetiapíntengda eiturverkun. Aukin plasmabéttni quetiapíns getur valdið dáí (sjá kafla 4.3).</p>

<b>Lurasidon</b>	Atazanavír getur aukið plasmabéttni lurasidons vegna CYP3A4 hömlunar.	Samhliða gjöf lurasidons með atazanavíri er frábending, þar sem það getur aukið lurasidon tengdar eitranir (sjá kafla 4.3)
<b>LYF SEM DRAGA ÚR MAGASYRU</b>		
<i>H<sub>2</sub>-viðtakablokkar</i>		
<b>Án tenófóvír tvísóproxíls</b>		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/ritónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		<b>Sjúklingar sem ekki fá tenófóvír tvísóproxíl:</b> Ef atazanavír 300 mg ásamt ritónavíri 100 mg er gefið samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum eiga skammtarnir ekki að vera stærri en sem nemur 20 mg famotidín tvísvar á dag. Ef stærri skammtur H <sub>2</sub> -viðtakablokka er nauðsynlegur (t.d. 40 mg famotidín tvísvar á dag eða sambærilegt) má íhuga að auka skammt atazanavírs/ritónavírs úr 300/100 mg í 400/100 mg.
<b>Famotidín 20 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidín 40 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fá atazanavír/ritónavír í stærri skömmtum, þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
<b>Famotidín 40 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Ásamt tenófóvír tvísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag (jafngildir 245 mg af tenófóvír tvísóproxíl)</b>		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/ritónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		<b>Sjúklingar sem fá tenófóvír tvísóproxíl:</b> Ef atazanavír/ritónavír er gefið samhliða ásamt bæði tenófóvír tvísóproxíli og H <sub>2</sub> -viðtaka-blokka er ráðlagt að auka skammt atazanavírs í 400 mg ásamt 100 mg af ritónavíri. Ekki á að gefa stærri skammt en sem jafngildir famotidíni 40 mg tvísvar á dag.
<b>Famotidín 20 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidín 40 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/ritónavír í stærri skömmtum, þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
<b>Famotidín 20 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidín 40 mg tvísvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Samanborið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt ritónavíri 100 mg einu sinni á dag og tenófóvír tvísóproxílfúmarati 300 mg, allt sem stakur skammtur með mat. Samanborið við atazanavír 300 mg ásamt ritónavíri 100 mg <i>án tenófóvír tvísóproxíl</i> er gert ráð fyrir að þéttni atazanavírs minnki um 20% til viðbótar.	
	Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum H <sub>2</sub> -viðtaka-blokka dregur úr leysanleika atazanavírs.	
<i>Prótónpumpuhemlar</i>		

<p><b>Ómeprazol 40 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt ritónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 2 klst. eftir omeprazol Atazanavír AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Samhliða gjöf atazanavírs ásamt ritónavíri og prótonpumpuhemla er ekki ráðlögð. Ef samsetningin er talin óhjákvæmileg, er náð klínískt eftirlit ráðlagt ásamt því að auka skammt atazanavírs í 400 mg með 100 mg of ritónavíri. Skammtar prótonpumpuhemla eiga ekki að vera stærri en skammtar sem eru sambærilegir ómeprazol 20 mg (sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>Ómeprazol 20 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt ritónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 1 klst. eftir omeprazol Atazanavír AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavír C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavír C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* samanborið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt ritónavíri 100 mg einu sinni á dag. Lækkun á AUC, C<sub>max</sub>, og C<sub>min</sub> færðist ekki til betri vegar þegar aukinn skammtur atazanavírs/ritónavírs (400/100 mg einu sinni á dag) og ómeprazóls var gefið tímabundið með 12 klst. millibili. Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er gert ráð fyrir svipuðum niðurstöðum með próteasa-hemlum. Þessi minnkaða útsetning fyrir atazanavíri gæti haft neikvæð áhrif á verkun atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum prótonpumpuhemla dregur úr leysanleika atazanavírs.</p>	
<p><i>Sýrubindandi lyf</i></p>		
<p><b>Sýrubindandi lyf og lyf sem innihalda stuðpúða</b></p>	<p>Minnkuð þéttni atazanavírs getur verið afleiðing aukins pH í maga ef sýrubindandi lyf, þar með talin lyf sem eru stuðpúðar, eru gefin samhliða atazanavíri.</p>	<p>Atazanavír á að gefa 2 klst. fyrir eða 1 klst. eftir gjöf sýrubindandi lyfja eða lyfja sem eru stuðpúðar.</p>
<p><b>ALPHA 1-ADRENVIÐTAKA BLOKKAR</b></p>		
<p><b>Alfuzosín</b></p>	<p>Þéttni alfuzosíns getur aukist og valdið lágum blóðþrýstingi. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða ritónavírs.</p>	<p>Ekki má gefa alfuzosín ásamt atazanavíri (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>SEGAVERNARLYF</b></p>		
<p><i>Segavarnarlyf til inntöku með beina verkun</i></p>		
<p><b>Apixaban</b> <b>Rivaroxaban</b></p>	<p>Þéttni apixabans og rivaroxabans getur aukist og valdið aukinni hættu á blæðingu. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 / og P-gp hömlun vegna atazanavírs/ritónavírs.</p> <p>Ritónavír er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill.</p> <p>Atazanavír er CYP3A4 hemill. Hugsanleg P-gp hömlun vegna atazanavírs er ekki þekkt og er ekki hægt að útiloka.</p>	<p>Samhliðagjöf apixabans eða rivaroxabans og atazanavírs ásamt ritónavíri er ekki ráðlögð.</p>



<b>Dabigatran</b>	Þéttni dabigatrans getur aukist og valdið aukinni hættu á blæðingu. Verkunarháttur milliverkunar er P-gp hömlun.  Rítónavír er öflugur P-gp hemill.  Hugsanleg P-gp hömlun vegna atazanavírs er ekki þekkt og er ekki hægt að útiloka.	Samhliða gjöf dabigatrans og atazanavír ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð.
<b>Edoxaban</b>	Þéttni edoxabans getur aukist og valdið aukinni hættu á blæðingu. Verkunarháttur milliverkunar er P-gp hömlun vegna atazanavírs/rítónavírs.  Rítónavír er öflugur P-gp hemill.  Hugsanleg P-gp hömlun vegna atazanavírs er ekki þekkt og er ekki hægt að útiloka.	Gæta skal varúðar við samhliða notkun edoxabans og atazanavírs.  Sjá kafla 4.2 og 4.5 í SmPC fyrir edoxaban fyrir ráðleggingar um viðeigandi skammta edoxabans við samhliða gjöf P-gp hemla.
<i>K-vítamín hemlar</i>		
<b>Warfarín</b>	Við samhliða gjöf atazanavírs getur hugsanlega orðið hækkun eða lækkun í þéttni warfaríns.	Ráðlagt er að fylgjast náið með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð með atazanavíri stendur, einkum í upphafi meðferðar
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
<b>Karbamazepín</b>	Atazanavír getur aukið plasmáþéttni karbamazepíns vegna CYP3A4 hömlunar. Vegna hvetjandi áhrifa karbamazepíns er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir atazanavíri.	Gæta skal varúðar við notkun karbamazepíns samhliða atazanavíri. Ef samhliða notkun er nauðsynleg þarf að fylgjast með þéttni karbamazepíns í sermi og aðlaga skammtinn samkvæmt því. Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
<b>Fenýtóín, fenóbarbital</b>	Rítónavír getur dregið úr þéttni fenýtóíns og/eða fenóbarbitals í plasma vegna CYP2C9 og CYP2C19 örvunar. Vegna hvetjandi áhrifa fenýtóíns/fenóbarbitals er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir atazanavíri.	Gæta skal varúðar við notkun fenóbarbitals og fenýtóíns samhliða atazanavíri/rítónavíri.  Þegar atazanavír/rítónavír er gefið samhliða fenýtóíni eða fenóbarbitali getur þurft að aðlaga skammt fenýtóíns eða fenóbarbitals.  Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
<b>Lamotrigín</b>	Samhliða gjöf lamotrigíns og atazanavírs/rítónavírs getur dregið úr plasmáþéttni lamotrigíns vegna UGT1A4 örvunar.	Gæta skal varúðar við notkun lamotrigíns samhliða atazanavíri/rítónavíri.  Ef nauðsyn krefur þarf að fylgjast með þéttni lamotrigíns og aðlaga skammtinn samkvæmt því.
<b>ÆXLISHEMJANDI OG ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
<i>Æxlishemjandi lyf</i>		
<b>Irinótecan</b>	Atazanavír hamlar UGT og getur truflað umbrot irinóteccans og valdið þannig auknum eituráhrifum irinóteccans.	Ef atazanavír er gefið samhliða irinóteccani, þarf að fylgjast náið með sjúklingum vegna aukaverkana tengdum irinóteccani.

<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
<b>Ciclosporín Tacrolímus Sirólímus</b>	Þéttni þessara ónæmisbælandi lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða atazanavíri vegna CYP3A4 hömlunar.	Ráðlagt er að fylgjast ört með læknanlegri þéttni þessara lyfja, þar til plasmáþéttni er orðin stöðug.
<b>HJARTA- OG ÆDALYF</b>		
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
<b>Amiódaron, Lídókain til altæktrar notkunar, Kínidín</b>	Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum getur aukist þegar þau eru gefin samhliða atazanavíri. Verkunarháttur milliverkana amiódarons eða lídókains (til altæktrar notkunar) og atazanavírs er vegna CYP3A hömlunar. Kínidín hefur þröngt verkunarbíl og ekki á að nota það vegna hugsanlegrar hömlunar CYP3A fyrir tilstilli atazanavírs.	Gæta skal varúðar og ráðlagt er að fylgjast náð með læknanlegri þéttni þegar það er hægt. Kínidín á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
<b>Bepriðil</b>	Atazanavír á ekki að nota ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt læknanlegt bíl.	Bepriðil á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)  Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs kom í ljós. Aukning var á PR bili samanborið við þegar atazanavír var notað eitt og sér. Samhliða gjöf diltiazems og atazanavírs/rítónavírs hefur ekki verið rannsökuð. Verkunarháttur milliverkana diltiazems/atazanavírs er CYP3A4 hömlun.	Ráðlagt er að minnka upphafs-skammt diltiazems um 50% og auka síðan skammta smám saman eftir þörfum og fylgjast með hjartalínuriti.
<b>Verapamíl</b>	Þéttni verapamíls í sermi getur aukist vegna atazanavírs vegna CYP3A4 hömlunar.	Gæta skal varúðar þegar verapamíl er gefið samhliða atazanavíri.
<b>BARASTERAR</b>		
<b>Flútíkason própíónat 50 míkrog í nef 4 sinnum á dag í 7 daga</b> (rítónavír 100 mg hylki tvisvar á dag)	Þéttni flútíkason própíónats í plasma eykst marktækt, þar sem eðlislæg cortisón þéttni minnkar um u.þ.b. 86% (90% CI 82-89%). Gera má ráð fyrir meiri áhrifum við innöndun flútíkason própíónats. Greint hefur verið frá altækum barksteraáhrifum m.a. Cushings heilkenni og bælandi áhrifum á nýrnahettur hjá sjúklingum sem fengu rítónavír og flútíkason própíónat með innöndun eða í nef. Þetta gæti einnig gerst með öðrum barksterum sem umbrotna samkvæmt P450 3A ferli, t.d. búdesóníð. Enn sem komið er eru áhrif mikillar útsetningar fyrir flútíkason própíónati á þéttni rítónavírs í plasma ekki þekkt. Verkunarháttur milliverkana er CYP3A4 hömlun.	Samhliða gjöf atazanavírs/rítónavírs og þessara barkstera er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hætta á altækum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Hugleiða þarf að minnka skammta barkstera ásamt nánú eftirliti staðbundinna og altækra áhrifa eða skipta yfir í barkstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclómetasón). Ef hætta á meðferð með barksterum þarf enn fremur að minnka skammta smám saman á löngum tíma.

<b>RISTRUFLANIR</b>		
<i>PDE5 hemlar</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil og vardenafil umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf azatanavírs getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir tengdum PDE5 hemlum, þar með talið lágur blóðþrýstingur, breytingar á sjón og sístaða getnaðarlíms. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er CYP3A4 hömlun.	Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum við notkun PDE5 hemla þegar þeir eru notaðir við rístruflunum, samhliða atazanavíri (sjá kafla 4.4). Sjá einnig LUNGNÁHÁPRÝSTINGUR í töflunni til frekari upplýsinga þegar atazanavír er gefið ásamt sildenafil.
<b>JURTALYF</b>		
<b>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum):</b>	Gera má ráð fyrir að samhliða notkun jóhannesarjurtar og atazanavírs geti valdið marktækri lækkun á plasmabéttni atazanavírs. Þessi áhrif geta verið vegna CYP3A4 virkjunar. Hætta er á verkunarleysi og myndun ónæmis (sjá kafla 4.3).	Ekki á að nota atazanavír samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt.
<b>GETNAÐARVARNAHORMÓN</b>		
<b>Etinýlöstradiól 25 mikróg + norgestimat</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)	Etinýlöstradiól AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinýlöstradiól C <sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Etinýlöstradiól C <sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)  Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C <sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C <sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)  Þéttni etinýlöstradióls jókst þegar atazanavír var gefið eitt og sér vegna hömlunar atazanavírs á UGT og CYP3A4, en samantöld áhrif atazanavírs/rítónavírs eru lækkuð gildi etinýlöstradióls vegna aukinna áhrifa rítónavírs.  Aukning á útsetningu fyrir prógestíni getur valdið aukaverkunum (t.d. insúlín-mótstöðu, blóðfituröskun, þrymlabólum og blettum), og þannig mögulega haft áhrif á meðferðarfylgni.	Ef getnaðarvarnalyf til inntöku er gefið ásamt atazanavíri/rítónavíri er ráðlagt að getnaðarvarnalyfið innihaldi að minnsta kosti 30 mikróg af etinýlöstradióli og að sjúklingur sé minntur á algera meðferðarfylgni í sambandi við getnaðarvarnalyfið. Samhliða gjöf atazanavírs/rítónavírs og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen, önnur en norgestimat, hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana. Ráðlagt er að nota aðrar áreiðanlegar getnaðarvarmir.
<b>Etinýlöstradiól 35 mikróg + noretindrón</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Etinýlöstradiól AUC ↑48% (↑31%; ↑68%) Etinýlöstradiól C <sub>max</sub> ↑15% (↓1%; ↑32%) Etinýlöstradiól C <sub>min</sub> ↑91% (↑57%; ↑133%)  Noretindrón AUC ↑110% (↑68%; ↑162%) Noretindrón C <sub>max</sub> ↑67% (↑42%; ↑196%) Noretindrón C <sub>min</sub> ↑262% (↑157%; ↑409%)  Aukning útsetningar fyrir prógestíni getur leitt til tengdra aukaverkana (t.d. insúlínþol, hækkun á blóðfitu, þrymlabólur og blettun) og haft þannig hugsanleg áhrif á meðferðarheldni.	
<b>BLÓDFITULÆKKANDI LYF</b>		
<i>HMG-CoA redúktasahemlar</i>		
<b>Simvastatín</b> <b>Lóvastatín</b>	Umbrot simvastatíns og lóvastatíns eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttina.	Ekki má gefa simvastatín eða lóvastatín samhliða atazanavíri vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).

<b>Atorvastatín</b>	Hætta á vöðvakvilla, m.a. rákvöðvalýsu, getur einnig verið aukin með atorvastatíni, sem umbrotnar einnig fyrir tilstilli CYP3A4.	Samhliða gjöf atorvastatíns og atazanavírs er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatíns er talin bráðnaðsynleg á að nota minnsta mögulega skammt af atorvastatíni og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
<b>Pravastatín Flúvastatín</b>	Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er mögulegt að útsetning fyrir pravastatíni eða flúvastatíni geti aukist við samhliða gjöf próteasahemla. Pravastatín umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP3A4. Flúvastatín umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2C9.	Gæta skal varúðar.
<i>Önnur blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lomitapíð	Umbrot lomitapíðs eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf atazanavírs ásamt rítónavíri getur aukið þéttina.	Ekki má gefa lomitapíð samhliða atazanavíri ásamt rítónavíri vegna hugsanlegrar hættu á verulega auknu gildi transamínasa og eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.3).
<b>BETA ADRENVIRK LYF TIL INNÖNDUNAR</b>		
<b>Salmeteról</b>	Samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttni salmeteróls og aukið aukaverkanir sem tengjast salmeteróli.  Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða rítónavírs.	Samhliða gjöf salmeteróls og atazanavírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
<b>ÓPÍÓÍÐAR</b>		
<b>Búprenorfin, einu sinni á dag, stöðugur viðhaldsskammtur,</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)	Búprenorfin AUC ↑ 67% Búprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 37% Búprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 69%  Norbúprenorfin AUC ↑ 105% Norbúprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 61% Norbúprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 101%  Milliverkanir eru vegna hömlunar á CYP3A4 og UGT1A1. Ekki marktæk áhrif á þéttni atazanavírs (þegar lyfið er gefið ásamt rítónavíri).	Samhliða gjöf atazanavírs ásamt rítónavíri krefst klínískrs eftirlits vegna slævandi áhrifa og áhrifa á skilvitlega starfsemi. Hugsanlega þarf að minnka skammt búprenorfíns.
<b>Metadon, stöðugur viðhaldsskammtur</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk áhrif á þéttni metadons komu í ljós. Þar sem sýnt hefur verið fram á að rítónavír gefið í þetta litlum skömmtum (100 mg tvisvar á dag) hefur engin marktæk áhrif á þéttni metadons, er samkvæmt þessum niðurstöðum ekki gert ráð fyrir neinum milliverkunum þegar metadon er gefið ásamt atazanavíri.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar metadon er gefið samhliða atazanavíri.
<b>LUNGNAHÁPRÝSTINGUR</b>		
<i>PDE5 hemlar</i>		
<b>Sildenafil</b>	Samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir sem tengjast PDE5 hemlum.  Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða rítónavírs.	Öruggur og virkur skammtur í samsetningu með atazanavíri hefur ekki verið ákvarðaður fyrir sildenafil þegar það er notað við lungnaháprýsting. Ekki á að nota sildenafil þegar ábendingin er lungnaháprýstingur (sjá kafla 4.3).

SEFANDI LYF		
<i>Benzódiazepín</i>		
<b>Mídazólám</b> <b>Tríazólám</b>	Mídazólám og tríazólám umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf atazanavírs getur valdið mikilli aukningu á þéttni þessara benzódiazepína. Engar rannsóknir á milliverkunum vegna samtímis notkunar atazanavírs og benzódiazepína hafa verið gerðar. Byggt á niðurstöðum annarra CYP3A4 hemla, er gert ráð fyrir að þéttni mídazólams í plasma sé marktækt meiri þegar mídazólám er gefið til inntöku. Niðurstöður frá samhliða notkun mídazólám stungulyfs og annarra próteasahemla benda til hugsanlegrar 3-4-faldrar aukningar á þéttni mídazólams í plasma.	Ekki má gefa atazanavír samhliða tríazólami eða mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3), þar sem gæta skal varúðar við samhliða gjöf atazanavír og mídazólám stungulyfs. Ef atazanavír er gefið ásamt mídazólám stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða sambærilegri deild þar sem náði eftirlit er tryggt og viðeigandi útbúnaður er fyrir hendi ef til öndunarbælingar og/eða langrar slævingar kæmi. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum mídazólams, einkum ef um meira en einn skammt af mídazólami er að ræða.

*Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavírmeðferð (sjá kafla 4.4)*

Sömu ráðleggingar vegna lyfjamilliverkana myndu eiga við, nema;

- að samhliða gjöf er ekki ráðlögð með tenófóvíri, karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitali, prótonpumpuhemlum og búprenorfíni.
- að samhliða gjöf með famotidíni er ekki ráðlögð en ef þörf er á skal gefa atazanavír án rítónavírs annaðhvort 2 klst. eftir gjöf famotidíns eða 12 klst. fyrir. Enginn stakur skammtur af famotidíni skal vera stærri en 20 mg og sólarhringskammtur í heild af famotidíni skal ekki vera hærri en 40 mg.
- Þörf er á að íhuga að;
  - samhliða gjöf apixabans, dabigatrans eða rivaroxabans og atazanavírs án rítónavírs getur haft áhrif á þéttni apixabans, dabigatrans eða rivaroxabans
  - Samhliða gjöf vorikónazóls og atazanavírs án rítónavírs getur haft áhrif á þéttni atazanavírs
  - Samhliða gjöf flútikasóns og atazanavírs án rítónavírs getur aukið þéttni flútikasóns samanborið við gjöf flútikasóns eingöngu
  - ef getnaðarvarnalyf til inntöku eru gefin með atazanavíri án rítónavírs er ráðlagt að getnaðarvarnalyfið til inntöku innihaldi ekki meira en 30 µg af etinýlstradíóli
  - ekki er þörf á skammtaaðlögun lamotrigíns.

#### *Börn*

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun atazanavírs á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að atazanavír valdi hvorki vansköpun né eiturverkun á fóstur. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Íhuga má notkun Atazanavír Krka ásamt rítónavíri á meðgöngu aðeins ef hugsanlegir kostir veiga þyngra en hugsanleg áhætta.

Í klínískri rannsókn AI424-182 fékk 41 kona atazanavír/rítónavír (300/100 mg eða 400/100 mg) í samsettri meðferð með zídóvúdíni/lamivudíni á öðrum eða þriðja þriðjung meðgöngu. Hjá sex af 20 (30%) konum sem fengu atazanavír/rítónavír 300/100 mg og 13 af 21 (62%) konu sem fékk atazanavír/rítónavír 400/100 mg kom 3. eða 4. stigs bilirúbíndreyri fram. Engin tilvik mjólkursýrublósýringar komu fram í klínískri rannsókn AI424-182.

Í rannsókninni var lagt mat á 40 ungbörn sem fengu fyrirbyggjandi andretróveirumeðferð (án atazanavírs) og voru HIV-1 DNA neikvæð við fæðingu og/eða fyrstu 6 mánuði eftir fæðingu. Þrjú af 20 ungbörnum (15%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri/rítónavíri 300/100 mg og

fjögur af 20 ungbörnum (20%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri/rítónavíri 400/100 mg fengu 3.-4. stigs bilirúbíndreyra. Engar vísbendingar voru um sjúklega gulu og sex af 40 ungbörnum í rannsókninni fengu ljósameðferð í að hámarki 4 daga. Ekki var greint frá gulufárstaugakvilla (kenicterus) hjá nýburum.

Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2 og upplýsingar um lyfjahlvörf í kafla 5.2.

Þegar atazanavír ásamt rítónavíri er gefið konum á meðgöngu er ekki vitað hvort það eykur bilirúbín í blóði og valdi gulufárstaugakvilla hjá nýburum og ungbörnum. Þegar líða fer að fæðingu verður að ihuga aukið eftirlit.

#### Brjóstagiöf

Atazanavír hefur fundist í brjóstamjólk. Almennt gildir að HIV sýktum konur er ráðlagt frá að hafa barn á brjósti til að koma í veg fyrir HIV smit.

#### Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum breytti atazanavír gangmálum en hafði engin áhrif á þörun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Upplýsa á sjúklinginn um að greint hefur verið frá svima meðan á meðferð með atazanavíri stendur (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Atazanavír hefur verið metið með tilliti til öryggis í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum með 1.806 fullorðnum sjúklingum, sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag (1.151 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 52 vikur og hámarks meðferðarlengd var 152 vikur) eða 300 mg atazanavír með rítónavíri 100 mg einu sinni á dag (655 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 96 vikur og hámarks meðferðarlengd var 108 vikur).

Samræmi var á milli aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag og hjá sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag, fyrir utan að oftast var greint frá gulu og hækkuðu heildarbilirúbíni í blóði hjá þeim sem fengu atazanavír ásamt rítónavíri.

Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag eða 300 mg atazanavír með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag, voru einu aukaverkanirnar óháð alvarleika, sem voru mjög algengar og með a.m.k. hugsanleg tengsl við meðferðina með atazanavíri og einum eða fleiri NRTI, voru ógleði (20%), niðurgangur (10%) og gula (13%). Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg atazanavír með 100 mg rítónavíri, var tíðni gulu 19%. Í flestum tilvikum var greint frá gulu innan fárra daga til nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri, með eða án rítónavírs. Stór, framskyggn áhorfsrannsókn hefur sýnt fram á tengsl milli aukinnar tíðni langvinnns nýrnasjúkdóms og uppsafnaðrar útsetningar eftir meðferð sem byggir á atazanavíri/rítónavíri hjá HIV sýktum sjúklingum sem voru með eðlilegan áætlaðan gauksúunarhraða (eGFR) í upphafi. Þessi tengsl sáust óháð útsetningu fyrir tenófóvír tvísóproxíli. Viðhalda skal reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga allan meðferðartímann (sjá kafla 4.4).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum af meðferð með atazanavíri er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu af notkun lyfsins eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana hér að neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Ónæmiskerfi:</i>	sjaldgæfar: ofnæmi
<i>Efnaskipti og næring:</i>	sjaldgæfar: þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
<i>Geðræn vandamál:</i>	sjaldgæfar: þunglyndi, vistarfíring, kvíði, svefnleysi, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir
<i>Taugakerfi:</i>	algengar: höfuðverkur sjaldgæfar: úttaugakvilli, yfirlið, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, brenglað bragðskyn
<i>Augu:</i>	algengar: gul augnhvíta
<i>Hjarta:</i>	sjaldgæfar: torsades de pointes <sup>a</sup> mjög sjaldgæfar: lenging á QTc bili <sup>a</sup> , bjúgur, hjartsláttarónot
<i>Æðar:</i>	sjaldgæfar: háþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	sjaldgæfar: andnauð
<i>Meltingarfæri:</i>	algengar: uppköst, niðurgangur, kviðverkur, ógleði, meltingartruflanir sjaldgæfar: brisbólga, magabólga, þaninn kvíður, munnangur (aphthous stomatitis), uppþemba, munnþurrkur
<i>Lifur og gall:</i>	algengar: gula sjaldgæfar: lifrabólga, gallsteinar <sup>a</sup> , gallteppa <sup>a</sup> mjög sjaldgæfar: lifrar- og miltisstækkun, gallblöðrubólga <sup>a</sup>
<i>Húð og undirhúð:</i>	algengar: útbrot sjaldgæfar: regnbogaroðasótt <sup>a,b</sup> , eitrunarútbrot í húð <sup>a,b</sup> , lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) <sup>a,b</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>a</sup> , ofsakláði, hárlas, kláði mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson heilkenni <sup>a,b</sup> , vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
<i>Stoðkerfi og, bandvefur:</i>	sjaldgæfar: vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaþrautir mjög sjaldgæfar: vöðvakvilli
<i>Nýru og þvagsfæri:</i>	sjaldgæfar: nýrnasteinar <sup>a</sup> , blóð í þvagi, próteinmiga, óeðlilega tíð þvaglát, millivefsbólga nýrna, langvinnur nýrnasjúkdómur <sup>a</sup> ; mjög sjaldgæfar: verkur í nýrum
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	algengar: þreyta sjaldgæfar: verkur í brjósti, lasleiki, hiti, þróttleysi mjög sjaldgæfar: óeðlilegt göngulag (gait disturbance)

<sup>a</sup> Þessar aukaverkanir komu fram eftir markaðssetningu, hins vegar var tíðnin metin með tölfræðiútreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fengu atazanavir í slembuðum samanburðarrannsóknunum og öðrum tiltækum klínískum rannsóknum (n = 2.321).

<sup>b</sup> Sjá frekari upplýsingar í lýsingu á völdum aukaverkunum.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumedferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólgu) í sambandi við ónæmisendurvirkjun. Tími sem greint hefur verið frá að hafi liðið fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretrovírumedferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretrovíruylfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

## Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanavíri.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) við notkun atazanavírs (sjá kafla 4.4).

### *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður*

Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá sjúklingum sem fengu atazanavír og einn eða fleiri NRTI var hækkun á heildarbilirúbíni aðallega vegna hækkunar á ótengdu bilirúbíni (87% stig 1, 2, 3 eða 4). 3. eða 4. stigs hækkun á heildarbilirúbíni kom fram hjá 37% (6% stig 4). Af þeim meðferðarreyndu sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag í 95 vikur (miðgildi) höfðu 53% 3.-4. stigs hækkun á heildarbilirúbíni. Af þeim sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður og fengu atazanavír 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag í 96 vikur (miðgildi) höfðu 48% 3.-4. stigs hækkun á heildarbilirúbíni (sjá kafla 4.4).

Önnur greinileg frávik í niðurstöðum rannsókna (stig 3 eða 4) hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga sem fengu atazanavír og einn eða fleiri NRTI eru: hækkaður kreatínínasi (7%), hækkaður alanínámínótransferasi/glútamicpýruvic transamínasi í sermi, ALAT/SGPT (5%), lágt gildi hlutleysiskyrninga (5%), hækkaður aspartat amínótransferasi/glútamicoxaloacetic transamínasi í sermi (AST/SGOT) (3%) og lípasahækkun (3%).

Tvö prósent sjúklinga sem fengu atazanavír fengu samtímis ALAT/ASAT hækkun stig 3-4 og hækkun á heildarbilirúbíni stig 3-4.

### Börn

Í klínískri rannsókn AI424-020 fengu börn frá þriggja mánaða til yngri en 18 ára meðferð með atazanavíri, annaðhvort dufti til inntöku eða hylki, í að meðaltali 115 vikur. Öryggi þessarar rannsóknar var í heildina svipað og hjá fullorðnum. Greint frá fyrstu gráðu (23%) og annarrar gráðu (1%) einkennalausú gáttasleglarofi hjá börnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá börnum sem fengu atazanavír var hækkað heildarbilirúbín ( $\leq 2,6$  föld eðlileg efri mörk, gráða 3-4) sem kom fram hjá 45% sjúklinga.

Í klínísku rannsóknum AI424-397 og AI424-451 fengu börn frá 3 mánaða til yngri en 11 ára meðferð með atazanavír dufti til inntöku, að meðaltali í 80 vikur. Ekki var tilkynnt um nein dauðsföll. Öryggi í þessum rannsóknum var í heildina sambærilegt við það sem fram hafði komið í fyrri rannsóknum hjá börnum og fullorðnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var tilkynnt um hjá börnum sem fengu atazanavír duft til inntöku var hækkun á heildarbilirúbín ( $\geq 2,6$  sinnum eðlileg efri mörk, 3.-4. stigs; 16%) og aukinn amýlasi (3.-4. stigs; 33%), almennt ekki vegna brisirtíls. Í þessum rannsóknum var oftast greint frá hækkunum ALAT gildum hjá börnum en fullorðnum sjúklingum.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C*

Af 1.151 sjúklingi sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag, voru 177 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C og af 655 sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag voru 97 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C. Meiri líkur eru á transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C, en hjá sjúklingum án langvinnrar lifrabólgu af völdum veira. Enginn munur var á tíðni hækkaðs bilirúbíns hjá þessum sjúklingum og sjúklingum með lifrabólgu af völdum veira. Tíðni bráðrar lifrabólgu sem þarfnast meðferðar eða transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig voru með langvinna lifrabólgu B eða C var sambærileg milli atazanavírs og samanburðarmeðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að



tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### 4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmtnun atazanavírs hjá mönnum. Heilbrigðir sjálfbóðaliðar hafa tekið allt að 1.200 mg í einum skammti án þess að óæskileg einkenni hafi komið fram. Við stóra skammta sem leiða til mikillar útsetningar getur gula (einkum vegna óbeinnar bilirúbínaukningar í blóði, óháð breytingum á lifrarstarfsemi) eða lenging á PR bili sést (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð við ofskömmtnun Atazanavir Krka ætti að vera almenn stuðningsmeðferð, m.a. fylgjast með lífsmörkum og fylgjast með klínísku ástandi sjúklings og hjartalínuriti. Bent er á ef kostur er, að framkalla uppköst eða magaskolun. Einnig er hægt að gefa virk lyfjakol til að fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast. Ekkert sértækt mótefni er við ofskömmtnun með Atazanavir Krka. Ólíklegt er að blóðskilun komi að gagni til að fjarlægja lyfið svo nokkru nemi, þar sem atazanavir umbrotar aðallega í lifur og er mikið próteinbundið.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: veirulyf til altæktrar notkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE08

##### Verkunarháttur

Atazanavir er azapeptíð HIV-1 próteasahemill (PI). Efnasambandið blokkar sértækt ferli gag-pól veirupróteina í HIV-1 sýktum frumum og kemur þannig í veg fyrir myndun fullmótaðra veirueinda og sýkingu annarra fruma.

*Veirueyðandi áhrif in vitro:* atazanavir sýnir and-HIV-1 (hjá öllum flokkum sem voru prófaðir) og and-HIV-2 virkni í frumuræktun.

##### **Ónæmi**

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu óörvað atazanavir eru I50L útskipting, stundum ásamt breytingu á A71V, merki um útskiptingu sem veldur ónæmi fyrir atazanavíri. Ónæmi fyrir atazanavíri var á bilinu 3,5-29-falt án vísbendinga um svipgerðarkrossónæmi fyrir öðrum próteasahemlum. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu örvað atazanavir kom I50L útskipting ekki fram hjá neinum sjúklingi án útskiptingar fyrir próteasahemla í upphafi. N88S útskipting hefur sjaldan sést hjá sjúklingum þar sem veirueyðandi meðferð með atazanavíri (með eða án rítónavírs) hefur ekki skilað árangri. Þótt það geti stuðlað að minnkuðu næmi fyrir atazanavíri þegar það verður með öðrum próteasa útskiptingum, hefur ekki komið fram í klínískum rannsóknum að N88S leiði alltaf til svipgerðarónæmis fyrir atazanavíri eða hafi samkvæm áhrif á klíníska verkun.

#### **Tafla 3. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavíri skilaði ekki árangri (Rannsókn 138, 96 vikur)**

<b>Tíðni</b>	<b>de novo próteasahemla útskipting (n=26)<sup>a</sup></b>
>20%	engin
10-20%	engin

<sup>a</sup> Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarþrestur (HIV RNA  $\geq$  400 eintök/ml)

Hjá sjúklingum þar sem meðferð brást kom M184I/V útskipting fram hjá 5/26 sjúklingum sem fengu atazanavir/rítónavir og 7/26 lópinavir/rítónavir.

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Í 100 stofnum frá sjúklingum þar sem meðferð með veirueyðandi lyfjum hafði ekki skilað viðunandi árangri með annaðhvort atazanavíri, atazanavíri+rítónavíri, eða atazanavíri+saquinavíri var ónæmi fyrir atazanavíri staðfest. Af 60 stofnum frá sjúklingum sem fengu atazanavír eða atazanavír+rítónavír, sýndu 18 (30%) I50L svipgerð sem áður var lýst hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum, þetta kom fram í rannsóknum 009, 043 og 045 hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

**Tafla 4. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavíri brást (Rannsókn 045, 48 vikur)**

Tíðni	de novo próteasahemla útskipting (n=35) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarrestur (HIV RNA  $\geq$  400 eintök/ml)

<sup>b</sup> Tíu sjúklingar voru með svipgerðarónæmi fyrir atazanavíri og rítónavíri (margföldun [FC]>5.2) við upphaf meðferðar. FC næmi í frumuræktun samanborið við villigerð var greint með PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Fransisco, Kaliforníu, Bandaríkjunum)

Engin af de novo útskiptingunum (sjá töflu 4) er sértæk fyrir atazanavíri sem getur endurspeglad að fyrra ónæmi fyrir atazanavíri og rítónavíri kemur aftur fram hjá sjúklingum í rannsókn 045 sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

Ónæmi sem myndast hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum er aðallega vegna uppsöfnunar meiri- og minniháttar stökkbreytinga, sem lýst var áður og tengist ónæmi fyrir próteasahemlum.

#### Klínískar niðurstöður

*Hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki fengið andretróveirulyf*

Rannsókn 138 er alþjóðleg, slembivald, opin, fjölsetra framsýn rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð þar sem borin er saman meðferð með atazanavíri/rítónavíri (300 mg/100 mg einu sinni á dag) og lópinavíri/rítónavíri (400 mg/100 mg tvisvar á dag), hvort tveggja í samsettri meðferð með föstum skammti af tenófóvír tvisóproxílfúmarati/emtricitabíni (300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag). Atazanavír/rítónavír hópurinn sýndi svipuð (non-inferior) andveiruáhrif og lópinavír/rítónavír hópurinn, metið sem hlutfall sjúklinga með HIV RNA <50 eintök/ml í viku 48 (tafla 5). Greining á niðurstöðum eftir 96 vikna meðferð sýndi varanleika veiruhemjandi áhrifa (tafla 5).

**Tafla 5: Niðurstöður verkunar (í rannsókn 138)<sup>a</sup>**

Breyta	atazanavír/rítónavír <sup>b</sup> (300 mg/100 mg einu sinni á dag) n=440		Lópinavír/rítónavír <sup>c</sup> (400 mg/100 mg tvisvar á dag) n=443	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %</b>				
Allir sjúklingar <sup>d</sup>	78	74	76	68
Áætlaður munur [95% CI] <sup>d</sup>	Vika 48: 1.7% [-3,8%, 7,1%] Vika 96: 6.1% [0,3%, 12,0%]			
Greining samkvæmt meðferðaráætlun <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Áætlaður munur <sup>e</sup> [95% CI]	Vika 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vika 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt; 50 eintök/ml, % upphafsgildi<sup>d</sup></b>				
HIV RNA				
<100.000 eintök/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
$\geq$ 100.000 eintök/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Magn CD4				
<50 frumur/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 til <100 frumur/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 til <200	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)

frumur/mm <sup>3</sup>				
≥ 200 frumur/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log<sub>10</sub> eintök/ml</b>				
Allir sjúklingar	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>				
Allir sjúklingar	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi frumur/mm<sup>3</sup> af upphafsgildi</b>				
HIV RNA <100.000 eintök/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 eintök/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Meðalupphafsgildi CD4 var 214 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 2 til 810 frumur/mm<sup>3</sup> og meðalupphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,94 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu 2,6 til 5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml)

<sup>b</sup> Atazanavír/rítónavír með tenófóvír tvisóproxílfúmarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>c</sup> Lópinavír/ rítónavír með tenófóvír tvisóproxílfúmarati /emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>d</sup> Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

Greining samkvæmt meðferðaráætlun<sup>e</sup>: þeir sem ekki luku rannsókn og sjúklingar með mikil frávik frá meðferðaráætlun voru útilokaðir.

<sup>f</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

*Notkun rítónavírs hætt í örvaðri atazanavírmeðferð (sjá einnig kafla 4.4)*

#### Rannsókn 136 (INDUMA)

Í opinni, slembiráðaðri samanburðarrannsókn í kjölfar 26 til 30 vikna innleiðslufasa með atazanavír 300 mg + rítónavír 100 mg einu sinni á dag og tveimur NRTI, sýndi óörvað atazanavír 400 mg einu sinni á dag og tveir NRTI sem gefið var í 48 vikna viðhaldsfasa (n=87) svipuð andveiruáhrif og atazanavír + rítónavír og tveir NRTI (n=85) hjá einstaklingum með HIV sýkingu þar sem afritun HIV var alveg haldið niðri, metið sem hlutfall einstaklinga með HIV RNA < 50 afrit/ml: 78% einstaklinga sem fengu óörvað atazanavír og tvo NRTI samanborið við 75% sem fengu atazanavír + rítónavír og tvo NRTI.

Ellefu einstaklingar (13%) í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 6 (7%) í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír fengu veirufraðilegt bakslag. Fjórir einstaklingar í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 2 í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír fengu HIV RNA > 500 afrit/ml í viðhaldsfasanum. Ónæmi fyrir próteasahemli kom ekki fram hjá neinum einstaklingi í hvorugum hópnum. Útskipting M184V í bakritahemli, sem miðlar ónæmi fyrir lamivúdíni og emtricitabíni, fannst hjá 2 einstaklingum í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 1 einstaklingi í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír.

Færri hættu meðferð í hópnum sem fékk óörvað atazanavír (1 samanborið við 4 einstaklinga í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír). Í hópnum sem fékk óörvað atazanavír kom fram minni bilirúbínaukning í blóði og gula samanborið við atazanavír + rítónavír hópinn (18 og 28 einstaklingar, talið í sömu röð).

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Rannsókn 045 er slembivals, fjölsetra rannsókn þar sem atazanavír /rítónavír (300/100 mg einu sinni á dag) og atazanavír /saquinavír (400/1.200 mg einu sinni á dag) er borið saman við lópinavír + rítónavír (400/100 mg föst samsetning, tvisvar sinnum á dag) hvert í samsettri meðferð með tenófóvír tvisóproxílfúmarati (sjá kafla 4.5 og 4.8) og einn NRTI, hjá sjúklingum þar sem tvær eða fleiri undangengnar meðferðir með a.m.k. einum próteasahemli, NRTI og NNRTI brugðust. Hjá slembiröðuðum sjúklingum var meðaltími fyrir útsetningar fyrir andretróveirulyfjum 138 vikur fyrir próteasahemla, 281 vika fyrir NRTI og 85 vikur fyrir NNRTI. Í upphafi fengu 34% sjúklinganna próteasahemla og 60% fengu NNRTI. Fimmtán af 120 (13%) í atazanavír +rítónavír hópnum og 17 af 123 (14%) sjúklingum í lópinavír+rítónavír hópnum höfðu 4 eða fleiri af próteasahemla útskiptingunum L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga í rannsókninni höfðu veirustofn með færri en tvær NRTI útskiptingar.

Aðalendapunktur (primary endpoint) var mismunur á HIV RNA frá upphafi og eftir 48 vikur (tafla 6).

**Tafla 6: Niðurstöður verkunar í viku 48<sup>a</sup> og í viku 96 (rannsókn 045)**

Breyta	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg einu sinni á dag) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg tvisvar á dag) n=123		Mismunur ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI <sup>d</sup> ]	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
<b>HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log<sub>10</sub> eintök/ml</b>						
Allir sjúklingar	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %<sup>f</sup> (svörun/matshæfni)</b>						
Allir sjúklingar	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	Á ekki við.	Á ekki við.
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteinasahemla útskiptingar,<sup>f, g</sup> % (svörun/matshæfni)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	Á ekki við.	Á ekki við.
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	Á ekki við.	Á ekki við.
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	Á ekki við.	Á ekki við.
<b>CD4 meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>						
Allir sjúklingar	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	Á ekki við.	Á ekki við.

<sup>a</sup>Meðalupphafsgildi CD4 var 337 frumur/mm<sup>3</sup> (14-1.543 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðalupphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,4 log<sub>10</sub> eintök/ml (2,6-5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml).

<sup>b</sup> Atazanavír/ritónavír með tenófóvír tvisóproxílfúmarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>c</sup> Lópinavír/ritónavír með tenófóvír tvisóproxílfúmarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>d</sup> Öryggisbil.

<sup>e</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

<sup>f</sup> Meðferðarákvörðunargreining (intent to treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest. Þeir sem svöruðu meðferð með lópinavíri/ritónavíri og luku meðferð fyrir viku 96 voru útilokaðir frá greiningu í viku 96. Hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml var 53% og 43% fyrir atazanavír/ritónavír og 54% og 46% fyrir lópinavír/ritónavír í viku 48 og 96.

<sup>g</sup> Valdar útskiptingar fela í sér sérhverja breytingu á stöðu L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0-2, 3, 4 eða fleiri) í upphafi.

Breyting HIV-RNA gilda miðað við upphafsgildi eftir 48 vikna meðferð fyrir atazanavír +ritónavír og lópinavír+ritónavír voru svipuð. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward“ (mismunur 0,11; 97,5% öryggisbil [0,15; 0,36]). Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml (< 50 eintök/ml) í atazanavír +ritónavír hópnum 55% (40%) og 56% (46%) í lópinavír+ritónavír hópnum.

Eftir 96 vikna meðferð náðu meðalbreytingar HIV RNA miðað við upphafsgildi fyrir atazanavír+ritónavír og lópinavír+ritónavír því viðmiði að vera ekki lakari (non-inferiority) byggt á athuguðum tilvikum. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward analysis“. Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA<400 eintök/ml (<50 eintök/ml) 84% (72%) í atazanavír+ritónavír hópnum og 82% (72%) í lópinavír+ritónavír hópnum. Mikilvægt er að taka eftir að eftir 96 vikna greiningu voru 48% sjúklinga enn í rannsókninni.

Sýnt var fram á að atazanavír + saquinavír væri lakara en lópinavír+ritónavír.

### Börn

Mat á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun atazanavírs er byggt á niðurstöðum úr opinni, fjölsetra klínískri rannsókn AI424-020 sem gerð var á sjúklingum á aldrinum þriggja mánaða til 21 árs. Í heildina fengu 182 börn í rannsókninni (81 sem hafði ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður og 101 sem hafði fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður) atazanavír (hylki eða duft til inntöku) einu sinni á sólarhring með eða án ritónavírs samtímis tveimur NRTI.

Klínískar niðurstöður úr rannsókninni eru ekki fullnægjandi m.t.t. notkunar atazanavírs (með eða án ritónavírs) hjá börnum yngri en 6 ára.

Upplýsingar um verkun hjá 41 barni, 6 ára til yngri en 18 ára, sem fékk atazanavír hylki með ritónavíri koma fram í töflu 7. Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var

meðalupphafsgildi CD4 344 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 2-800 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðalupphafsgildi HIV-1 RNA í plasma 4,67 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu:3,70-5,00 log<sub>10</sub> eintök/ml). Hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var meðalupphafsgildi CD4 522 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu:100-1.157 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðalupphafsgildi HIV-1 RNA í plasma 4,09 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu: 3,28-5,00 log<sub>10</sub> eintök/ml).

**Tafla 7: Niðurstöður verkunar (börn 6 ára til yngri en 18 ára) í viku 48 (rannsókn AI424-020)**

Breyta	Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum atazanavír hylki/ rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=16	Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum atazanavír hylki/ rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %<sup>a</sup></b>		
Allir sjúklingar	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 eintök/ml, %<sup>a</sup></b>		
Allir sjúklingar	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>		
Allir sjúklingar	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteasahemla útskiptingar,<sup>c</sup> % (svörun/matshæfni<sup>d</sup>)</b>		
0-2	Á ekki við.	27 (4/15)
3	Á ekki við.	-
≥ 4	Á ekki við.	0 (0/3)

<sup>a</sup> Meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

<sup>b</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

<sup>c</sup> Aðal próteinasahemla útskiptingar L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; Minniháttar próteinasahemla útskiptingar: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> M.a. sjúklingar með ónæmi í upphafi meðferðar.

## 5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð atazanavírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með HIV sýkingu, marktækur munur kom í ljós hjá þessum tveimur hópum. Lyfjahlvörð atazanavírs eru ekki línuleg.

*Frásög:* í fjölskammta rannsókn með atazanavír 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag með mat hjá sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%) C<sub>max</sub> 4.466 (42%) ng/ml, þar sem tíminn þar til C<sub>max</sub> var náð var u.þ.b. 2,5 klst. fyrir atazanavír. Margfeldismeðaltal (CV%) C<sub>min</sub> var 654 (76%) ng/ml og AUC 44.185 (51%) ng•klst./ml fyrir atazanavír.

Við endurtekna skammta af atazanavír 400 mg (án rítónavírs) einu sinni á dag með mat hjá sjúklingum með HIV sýkingu (n=13) var margfeldismeðaltal (CV%) fyrir C<sub>max</sub> atazanavírs 2.298 (71) ng/ml og tíminn fram að C<sub>max</sub> var u.þ.b. 2,0 klst. Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir C<sub>min</sub> atazanavírs og AUC var 120 (109) ng/ml og 14.874 (91) ng•klst./ml, talið í sömu röð.

Áhrif fæðu: Þegar atazanavír og rítónavír eru tekin með mat nær aðgengi atazanavírs hámarki. Þegar stakur 300 mg skammtur atazanavírs og 100 mg rítónavír var gefinn ásamt léttari máltíð jókst AUC fyrir atazanavír um 33% og um 40% aukning varð bæði á C<sub>max</sub> og 24 klst. þéttni atazanavírs miðað við í föstu. Lyfjagjöf samtímis fituríkri máltíð hafði ekki áhrif á AUC fyrir atazanavír miðað við í föstu og C<sub>max</sub> var innan við 11% miðað við gildi í föstu. Þéttni í 24 klst. eftir fituríka máltíð jókst um u.þ.b. 30% vegna seinkaðs frásogs: miðgildi T<sub>max</sub> jókst úr 2,0 í 5,0 klst. Gjaf atazanavírs með rítónavíri annaðhvort með léttari eða fituríkri máltíð minnkaði frávíksstuðull AUC og C<sub>max</sub> um u.þ.b. 25% samanborið við föstu. Til að auka aðgengi og draga úr breytileika á að taka atazanavír með mat.

*Dreifing:* Þegar þéttni atazanavírs er á bilinu 100 til 10.000 ng/ml er það u.þ.b. 86% próteinbundið í sermi hjá mönnum. Atazanavír binst alfa-1 sýruglýkópróteinum (AAG) 89% og albúminu í svipuðu magni eða 86% við 1.000 ng/ml. Í fjölskammta rannsókn hjá HIV sýktum sjúklingum voru 400 mg af atazanavíri einu sinni á dag gefin með léttari máltíð í 12 vikur, atazanavír greindist í mænuvökva og í sæði.

*Umbrot:* rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir með lifrarmíkrosóm úr mönnum hafa sýnt fram á að atazanavír umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ísóensíma í ilduð umbrotsefni sem síðan skiljast út með galli sem óbundin eða glúkúróneruð umbrotsefni. Auk þess eru aðrar smávægilegar umbrotsleiðir, þ.e. N-afalkýling og vatnsrof. Tvö minniháttar umbrotsefni atazanavírs hafa fundist í blóðrásinni. Bæði eru þau óvirk gegn HIV *in vitro*.

*Brotthvarf:* eftir einn 400 mg skammt af <sup>14</sup>C-atazanavíri kom 79% af heildargeislavirkni fram í hægðum og 13% í þvagi. U.þ.b. 20% af lyfinu á óbreyttu formi finnst í hægðum og 7% í þvagi. Eftir 800 mg skammt einu sinni á dag í 2 vikur var meðalútskilnaður lyfsins á óbreyttu formi um nýru 7%. Hjá fullorðnum sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var meðalhelmingunartími innan skammtabils atazanavírs 12 klst. við stöðuga blóðþéttni eftir 300 mg dagskammt með 100 mg rítónavíri einu sinni á dag með léttari máltíð.

### Sérstakir sjúklingahópar

*Skert nýrnastarfsemi:* hjá heilbrigðum einstaklingum er útskilnaður af gefnum skammti á óbreyttu formi um nýru u.þ.b. 7%. Engar upplýsingar um lyfjahvörf atazanavírs ásamt rítónavíri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja fyrir. Atazanavír (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (n=20), þar á meðal voru sjúklingar í blóðskilun, við endurtekna 400 mg skammta einu sinni á dag. Þótt rannsóknin sé takmarkandi (þ.e. þéttni óbundins lyfs var ekki rannsökuð), benda niðurstöður til að 30% til 50% lækkun sé á lyfjahvarfabreytum atazanavírs hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Verkunarháttur þessarar lækkunar er ekki þekktur. (Sjá kafla 4.2 og 4.4).

*Skert lifrarástarfsemi:* umbrot og brotthvarf atazanavírs fer aðallega fram í lifur. Atazanavír (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum einstaklingum með í meðallagi til alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi (14 einstaklingar með Child-Pugh flokk B og 2 með Child-Pugh flokk C) eftir stakan 400 mg skammt. Meðaltals AUC<sub>(0-∞)</sub> var 42% meira hjá einstaklingum með skerta lifrarástarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltals helmingunartími atazanavírs hjá einstaklingum með skerta lifrarástarfsemi var 12,1 klst., samanborið við 6,4 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif skertrar lifrarástarfsemi á lyfjahvörf atazanavírs eftir 300 mg skammt með rítónavíri hafa ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að þéttni atazanavírs með eða án rítónavírs aukist hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

*Aldur/kyn:* 59 heilbrigðir einstaklingar, konur og karlar, tóku þátt í rannsókn á lyfjahvörfum atazanavírs (29 ungir og 30 aldraðir). Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum með tilliti til aldurs og kyns.

*Kynþættir:* Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr II. stigs klínískum rannsóknum benti ekki til mismunar á lyfjahvörfum atazanavírs eftir kynþætti.

### *Meðgang:*

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá ófrískum konum með HIV sýkingu sem fengu atazanavír hylki ásamt rítónavíri koma fram í töflu 8.

**Tafla 8: Lyfjahvörf atazanavírs ásamt rítónavíri við stöðuga blóðþéttni hjá ófrískum konum með HIV sýkingu, ekki fastandi**

	<b>atazanavír 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg</b>
--	--

Lyfjahlvörf	annar þriðjungur meðgöngu (n=9)	síðasti þriðjungur meðgöngu (n=20)	eftir fæðingu <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	3.729,09 (39)	3.291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng•h/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

<sup>a</sup> Hámarksþéttni og AUC fyrir atazanavír var u.þ.b. 26-40% hærra eftir fæðingu (4-12 vikur) borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir. Lágstyrkur atazanavírs í plasma var u.þ.b. 2-falt hærri eftir fæðingu borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> er þéttni 24 klst. eftir inntöku.

### Börn

Tilhneiging er til aukinnar úthreinsunar hjá ungum börnum eftir aðlögun að þyngd. Því er hlutfall hámarksgildis og lægsta gildis hærra, við ráðlagða skammta er hins vegar margfeldismeðaltal (geometric mean) útsetningar fyrir atazanavíri (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> og AUC) svipað hjá börnum og fram kemur hjá fullorðnum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru aukaverkanir sem tengdust atazanavíri aðallega bundnar við lifur og voru m.a. oftast lítilsháttar/væg aukning á bilirúbíni og lifrarentímum og stækkun og blöðrumyndun í lifrarfrumum, sem og einstaka lifrarfrumudrep, eingöngu í kvenmúsum. Útsetning fyrir atazanavíri hjá karlmúsum, rottum og hundum þegar það er gefið í skömmtum sem tengjast breytingum í lifur, var a.m.k. jöfn þeim breytingum sem sjást hjá mönnum eftir ráðlagðan 400 mg sólarhringsskammt. Þéttni atazanavírs í skömmtum sem ollu einstaka lifrarfrumudrepi hjá kvenmúsum var 12 sinnum meiri en hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar/væg aukning var á kólesteróli og glúkósa í sermi hjá rottum en ekki hjá músum og hundum.

Í *in vitro* rannsóknum var 15% hömlun á klónuðum kalíumgöngum (human) hERG við þéttni (30 µM) atazanavírs sem samsvarar 30-faldri þéttni á óbundnu lyfi við C<sub>max</sub> hjá mönnum. Svipuð þéttni atazanavírs lengdi hrifspennu (action potential duration) (APD<sub>90</sub>) um 13% í rannsókn á Purkinje þráðum hjá kaninum. Breytingar á hjartarafriti, (gúlshægsláttur, lenging á PR bili, lenging á QT bili og lenging á QRS) komu í ljós aðeins í upphafi 2 vikna rannsóknar á eituráhrif sem gerð var á hundum. Síðari 9 mánaða rannsókn á eituráhrif á hundum sýndu engin áhrif á hjartarafrit sem tengdust lyfinu. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg áhrif lyfsins á hjarta í mönnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hafa þarf í huga hugsanlega lengingu á PR bili ef til ofskömmtunar kæmi (sjá kafla 4.9).

Í rannsókn á frjósemi og þróun fósturvísa í kvenrottum breytti atazanavír tímgunarhring án þess að hafa áhrif á þróun eða frjósemi. Hjá rottum og kaninum kom vanskapnaður ekki fram eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður. Stór sár komu í ljós á maga og þörmum hjá dauðum eða dauðvona ungafullum kaninum í skömmtum fyrir móður sem eru 2 og 4 sinnum stærri en stærstu skammtar sem gefnir eru í rannsókn á áhrifum á fósturþroska. Mat á þroska rottuunga fyrir og eftir got sýndi að atazanavír dró tímabundið úr þyngd afkvæma í skömmtum sem höfðu eituráhrif á móður. Atazanavír í líkamanum við skammta sem höfðu eituráhrif á móður var a.m.k. jafnt eða aðeins meira en hjá mönnum eftir 400 mg einu sinni á dag.

Atazanavír var neikvætt í Amesprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu, en litningafrávik komu fram *in vitro* með eða án efnaskiptavirkni. Atazanavír var einnig neikvætt í smákjarnaprófi í beinmerg í *in vivo* rannsókn á rottum og DNA skemmd í skeifugörn (comet assay) svo og í DNA viðgerðarprófi við lifur í plasma- og vefjapéttni sem var meiri en veldur litningabroti (clastrogenic) *in vitro*.

Í langtíma rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum atazanavírs á mýs og rottur sást aukin tíðni góðkynja lifraræxla aðeins hjá kvenmúsum. Þessi aukna tíðni góðkynja lifraræxla í kvenmúsum er að öllum líkindum afleiðing breytinga vegna eituráhrifa á lifur og sýnt er fram á með frumudauða og álitid er að það hafi enga þýðingu hjá mönnum í venjulegum læknanlegum skömmtum. Æxlismyndun fannst hvorki hjá karlmúsum né hjá rottum.

Atazanavír jók ógegnsæi hornhimnu í nautgripum í *in vitro* í augnertingarprófi, sem bendir til hugsanlegra ertandi áhrifa á augu við beina snertingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

laktósa einhýdrat  
króspóvídón (gerð A)  
magnesíum sterat

#### Hylkisskel Atazanavir Krka 150 mg harðra hylkja

##### *Botn:*

títan tvíoxíð (E171)  
gelatín

##### *Lok*

títan tvíoxíð (E171)  
gult járnnoxíð (E172)  
rautt járnnoxíð (E172)  
gelatín  
blek:

shellakk  
svart járnnoxíð (E172)  
kalíum hýdroxíð

#### Hylkisskel Atazanavir Krka 200 mg harðra hylkja

##### *Botn:*

títan tvíoxíð (E171)  
gult járnnoxíð (E172)  
rautt járnnoxíð (E172)  
gelatín

##### *Lok*

títan tvíoxíð (E171)  
gult járnnoxíð (E172)  
rautt járnnoxíð (E172)  
gelatín  
blek:

shellakk  
svart járnnoxíð (E172)  
kalíum hýdroxíð

#### Hylkisskel Atazanavir Krka 300 mg harðra hylkja

##### *Botn:*

títan tvíoxíð (E171)  
gelatín

##### *Lok*



títan tvíoxíð (E171)  
gult járnnoxíð (E172)  
rautt járnnoxíð (E172)  
svart járnnoxíð (E172)  
gelatín  
blek:  
shellakk  
svart járnnoxíð (E172)  
kalíum hýdroxíð

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátíð vel lokað til varnar gegn raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Atazanavir Krka 150 mg og 200 mg hörð hylki

HDPE töfluílát með barnheldu, innsigliðu PP loki með þurrkefni: 60 hörð hylki, í öskju.

### Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

HDPE töfluílát með barnheldu, innsigliðu PP loki með þurrkefni: 30 hörð hylki og 90 (3 x 30) hörð hylki, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenia

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

*150 mg hörð hylki:*

60 hörð hylki: EU/1/19/1353/001

*200 mg hörð hylki:*

60 hörð hylki: EU/1/19/1353/002

*300 mg hörð hylki:*

30 hörð hylki: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) hörð hylki: EU/1/19/1353/004

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. mars 2019

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slóvenía

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki

atazanavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 150 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

60 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÍLÁT

#### 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki

atazanavír

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 150 mg af atazanavíri (sem súlfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki

atazanavír

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÍLÁT

#### 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki

atazanavír

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

60 hörð hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

atazanavír

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

30 hörð hylki

90 (3 x 30) hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/003 30 hörð hylki  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÍLÁT

#### 1. HEITI LYFS

Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

atazanavír

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

30 hörð hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hylkin á að gleypa heil.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1353/003 30 hörð hylki  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR SJÚKLING

**Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki**

**Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki**

**Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki**

atazanavir

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Atazanavir Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Atazanavir Krka
3. Hvernig nota á Atazanavir Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Atazanavir Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Atazanavir Krka og við hverju það er notað**

**Atazanavir Krka er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf.** Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur Atazanavir Krka úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

Atazanavir Krka hylki má nota handa fullorðnum og börnum, 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað Atazanavir Krka vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)). Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð með Atazanavir Krka hentar þér best.

### **2. Áður en byrjað er að nota Atazanavir Krka**

**Ekki má nota Atazanavir Krka**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka Atazanavir Krka
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða Atazanavir Krka*
  - rifampicin (sýklalyf notað við berklum)
  - astemizól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fáanleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsviði), prímózid (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydrgotamín, ergonóvín, metýlrgonóvín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruhálskirtilsstækkun)
  - quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi), lurasidon (notað við

- geðklofa)
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruylf)
- tríazolam og mídazolam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- lomitapíð, simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- lyf sem innihalda grazoprevir, m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti og samsetningar með föstum glecaprevir/pibrentasvir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C)

Ekki skal taka síldenafil ásamt Atazanavir Krka þegar síldenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Síldenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar síldenafil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Atazanavir Krka lækna ekki HIV sýkingu.** Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar Atazanavir Krka er notað. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Atazanavir Krka er notað, og gangið úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú færð vísbendingar eða einkenni um gallsteina (verkur hægra megin í kvið)
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú þarfnast blóðskilunar

Atazanavir Krka getur haft áhrif á starfsemi nýrnanna.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka atazanavír. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvagli) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færast upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum sem eru í samsettri andretróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Bilirúbíndreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá atazanavír. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta

lækninn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota atazanavír. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækninn vita.

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá Atazanavír Krka.

Læknirinn ákveður það.

### **Börn**

**Ekki gefa lyfið börnum** sem eru yngri en 3 mánaða og sem vega minna en 5 kg. Notkun Atazanavír Krka hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 3 mánaða og sem vega minna en 5 kg vegna hættu á alvarlegum kvillum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Atazanavír Krka**

**Ekki má taka Atazanavír Krka með ákveðnum lyfjum.** Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis Atazanavír Krka. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu (t.d. indinavír, nevirapín og efavírenz)
- sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur (pilluna) ásamt Atazanavír Krka til að koma í veg fyrir þungun, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, sem skal taka 1 klst. fyrir töku Atazanavír Krka eða 2 klst. eftir töku Atazanavír Krka, H<sub>2</sub>-blokkar svo sem famótíðin og prótónpumpuþemlar svo sem ómeprazol)
- blóðþrýstingslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum (amíóðarón, díltiazem, lídokain til altækrar notkunar, verapamíl)
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- cyclosporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rifabútín, clarithrómycin)
- ketókónazol, ítrakónazol og vorikónazol (sveppalyf)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban og warfarín (blóðþynningarlyf, notð til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazolam sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt Atazanavír Krka. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú færð flúttikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

### **Notkun Atazanavír Krka með mat eða drykk**

Mikilvægt er að taka Atazanavír Krka með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála), þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Atazanavír, virka efnið í Atazanavír Krka, skilst út með brjóstamjólk. Sjúklingar sem taka Atazanavír Krka eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru af HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með

brjóstamjólkinni.

### **Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun skaltu ekki aka eða nota vélar og hafa tafarlaust samband við lækinn.

### **Atazanavir Krka inniheldur laktósa einhýdrat**

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. laktósa (mjólkursykri)) skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

## **3. Hvernig nota á Atazanavir Krka**

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

**Ráðlagður skammtur af Atazanavir Krka hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat**, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Lækirinn getur breytt skammti Atazanavir Krka til samræmis við meðferðina.

### **Lækirinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd.**

Skammtur af Atazanavir Krka hylkjum er ákvarðaður út frá líkamspyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

<b>Líkamspyngd (kg)</b>	<b>Atazanavir Krka skammtur einu sinni á sólarhring (mg)</b>	<b>Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)</b>
15 til minna en 35	200	100
að minnsta kosti 35	300	100

\*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Önnur lyfjaform þessa lyfs geta verið fánleg handa börnum sem eru að minnsta kosti 3 mánaða og vega að minnsta kosti 5 kg (sjá viðkomandi Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur lyfjaform). Hvatt er til þess að um leið og sjúklingar geta án undantekninga gleypst hylki skipti þeir frá öðrum lyfjaformum yfir í hylki.

**Atazanavir Krka hylkin á að taka með mat** (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil.

**Hylkin á ekki að opna.**

### **Ef notaður er stærri skammtur af Atazanavir Krka en mælt er fyrir um**

Húðin og/eða augu geta gulnað (gula) og óreglulegur hjartsláttur (lenging QTc-bils) getur komið fram ef barnið tekur of mikið Atazanavir Krka.

Ef of stór skammtur af Atazanavir Krka er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

### **Ef gleymist að taka Atazanavir Krka**

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Atazanavir Krka**

Ekki á að hætta að taka Atazanavir Krka án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða aukaverkanir eru af völdum Atazanavir Krka, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð einhverjar af eftirtöldum alvarlegu aukaverkunum:

- Stundum hefur verið tilkynnt um alvarleg útbrot á húð og kláða. Útbrotin hverfa vanalega innan 2 vikna án þess að atazanavir meðferðinni sé breytt. Alvarleg útbrot geta komið fram ásamt öðrum einkennum sem geta verið alvarleg. Hættið að nota Atazanavir Krka og hafið tafarlaust samband við læknum ef alvarleg útbrot eða útbrot með flensulíkum einkennum koma fram, blöðrur, hiti, sár í munni, vöðva- eða liðverkir, þroti í andliti, bólga í augum sem veldur roða (tárubólga), sársaukafullir, heitir eða roðahnútar.
- Algengt er að tilkynnt hafi verið um gulnun á húð og hvítu augnanna vegna mikils magns bilirúbíns í blóði. Þessi aukaverkun er vanalega ekki hættuleg hjá fullorðnum og börnum eldri en 3 mánaða, en getur verið einkenni alvarlegs vandamáls. Hafið tafarlaust samband við læknum ef húðin eða hvíta augnanna verður gul.
- Stundum verður breyting á hjartslætti (breyting í takti hjartans). Ef þú finnur fyrir svima, vöndum eða missir meðvitund skyndilega skaltu tafarlaust hafa samband við læknum. Þetta geta verið einkenni alvarlegs hjartakvilla.
- Lífarsjúkdómur getur komið fram en það er sjaldgæft. Læknirinn skal taka blóðprufur áður en meðferð með Atazanavir Krka hefst og meðan á henni stendur. Ef þú ert með lífrarsjúkdóm, lífrarbólga B eða C meðtalín, má búast við að lífrarsjúkdómurinn versni. Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þvag verður dökkt (te-litað), færð kláða, gulnun húðar eða hvítu augnanna, verk á kviðsvæði, ljósar hægðir eða ógleði.
- Gallblöðrusjúkdómur getur komið fram hjá þeim sem taka atazanavir en það er sjaldgæft. Einkenni gallblöðrusjúkdóms geta verið verkur hægra megin á kviðsvæði, ógleði, uppköst, hiti og gulnun húðar og hvítu augnanna.
- Atazanavir Krka getur haft áhrif á starfsemi nýrnanna.
- Nýrnasteinar geta komið fram hjá þeim sem taka atazanavir en það er sjaldgæft. Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú færð einkenni nýrnasteina sem geta verið verkur við mjóhrygg eða neðarlega á kviðsvæði, blóð í þvagi og verkur við þvagli.

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með atazanavíri:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfíring, minnisleysi, sundl, svefnhöfði (syfja), óvenjulegir draumar
- yfirlið, háþrýstingur (hár blóðþrýstingur)
- mæði (andnauð)
- brisbólga, magabólga, munnangur (munnbólga með sárum og áblásturssótt), breyting á



- bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- ofnæmisþjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- hárlös (óvenjulegt hárlös eða þynning hárs), kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- millivefsbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga (blóð í þvagi), próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi), óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lympa (almenn vanlíðan), hiti
- svefnleysi (erfiðleikar með svefn)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- óeðlilegt göngulag
- þjúgur (bólga)
- lifrar- og miltisstækkun
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Atazanavir Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í látið vel lokað til varnar gegn raka.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun er 2 mánuðir, geymt við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Atazanavir Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atazanavír.  
Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 150 mg af atazanavíri (sem súlfat).  
Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).  
Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: laktósa einhýdrat, krospóvidón (gerð A) og magnesíum sterat. Sjá kafla 2 „Atazanavir Krka inniheldur laktósa einhýdrat“.

Hylkisskel Atazanavir Krka 150 mg harðra hylkja:

*Botn:* títan tvíoxíð (E171) og gelatín

Lok: títan tvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gelatín og blek (shellakk, svart járnnoxíð (E172), kalíum hýdroxíð)

Hylkisskel Atazanavir Krka 200 mg harðra hylkja:

Botn: títan tvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172) og gelatín

Lok: títan tvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gelatín og blek (shellakk, svart járnnoxíð (E172), kalíum hýdroxíð)

Hylkisskel Atazanavir Krka 300 mg harðra hylkja:

Botn: títan tvíoxíð (E171) og gelatín

Lok: títan tvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), gelatín og blek (shellakk, svart járnnoxíð (E172), kalíum hýdroxíð)

**Lýsing á útliti Atazanavir Krka og pakkningastærðir**

Atazanavir Krka 150 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki (hylki), stærð 1. Botn hylkisins er hvítur eða nánast hvítur að lit, lok hylkisins er brún-appelsínugult að lit. Lok hylkisins er merkt með „A150“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

Atazanavir Krka 200 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki (hylki), stærð 0. Botn og lok hylkisins eru brún-appelsínugul að lit. Lok hylkisins er merkt „A200“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki (hylki), stærð 00. Botn hylkisins er hvítur eða nánast hvítur að lit, lok hylkisins er dökkbrúnt að lit. Lok hylkisins er merkt með „A300“ með svörtu bleki. Innihald hylkisins er gulleitt-hvítt til gul-hvítt duft.

Atazanavir Krka 150 mg og 200 mg hörð hylki eru fáanleg í ílátum sem innihalda 60 hörð hylki, í öskju.

Atazanavir Krka 300 mg hörð hylki eru fáanleg í ílátum sem innihalda 30 hörð hylki eða 90 (3 x 30) hörð hylki, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

**Framleiðendur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.